분류번호 : 119 | 전문의약품 | 수입의약품

아질렉트® 정 0.5 mg, 1 mg

라사길린메실산염

아질렉트®정은 주성분이 라사길린메실산염 (Rasagiline Mesylate)이며, 2세대 비가역적 선택적 MAO-B (monoamine oxidase type B) 억제제로 작용하는 파킨슨병 치료제입니다. 파킨슨병은 퇴행성 신경질환으로 뇌의 흑질 (substantia nigra)에 분포하는 도파민의 신경세포가 점차 소실되어 발생하는데, 이 약은 신경세포에서 내인성 및 외인성 도파민이 MAO-B 효소에 의해 대사되는 것을 선택적으로 억제하여 뇌 흑질 내 도파민의 농도를 증가 시킵니다. 이러한 선택적 도파민 효력 증강 효과 (enhancement of dopamine activity)를 통해 특발성 파킨슨병에서 치료 효과를 나타냅니다. 아질렉트®정은 파킨슨병 환자에서 초기 단독요법 또는 레보도파나 도파민 효능제의 보조요법으로 사용할 수 있습니다.

원료약품 및 그 분량

아질렉트®정 0.5 mg: 이 약 1정 (105 mg) 중
- 유효성분: 라사길린메실산염(별규) 0.78 mg (라사길린으로서 0.5 mg)
- 첨가제: 만니톨, 스테아르산, 옥수수전분, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 탤크

아질렉트®정 1 mg: 이 약 1정 (210 mg) 중
- 유효성분: 라사길린메실산염(별규) 1.56 mg (라사길린으로서 1 mg)
- 첨가제: 만니톨, 스테아르산, 옥수수전분, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 탤크

성상

아질렉트®정 0.5 mg:
한쪽 면의 위쪽에 "GIL", 아래쪽에 "0.5"가 새겨진 흰색 또는 거의 흰색의 모서리가 있는 편평한 원형 정제

아질렉트®정 1 mg:
한쪽 면의 위쪽에 "GIL", 아래쪽에 "1"이 새겨진 흰색 또는 거의 흰색의 모서리가 있는 편평한 원형 정제

효능 · 효과

특발성 파킨슨병의 치료:
1) 초기 단독요법 또는 도파민 효능제의 보조요법
2) 운동 동요 증상(end of dose fluctuations)이 있는 환자에서 레보도파의 보조요법

용법 · 용량

이 약은 성인에게 단독요법 또는 보조요법으로 1일 1회 경구 투여합니다.
1) 단독요법 또는 도파민 효능제의 보조요법: 1일 1회 1mg을 경구 투여합니다.
2) 레보도파의 보조요법: 레보도파를 복용 중인 환자에게서 권장되는 초기 용량은 1일 1회 0.5mg입니다. 내약성이 양호하며 충분한 임상적 반응을 보이지 않을 경우 1일 1회 1mg 으로 증량할 수 있습니다.
   이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있습니다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자
2) 다른 MAO (모노아민산화효소) 억제제 (처방 없이 복용 가능한 천연 의약품 (예: St. John's Wort) 포함)를 투여 중이거나 투여 중단 후 2주 이내의 환자 (4. 상호작용 항 참조)
3) 페티딘을 투여 중이거나 투여 중단 후 2주 이내의 환자 (4. 상호작용 항 참조)
4) 트라마돌을 투여 중인 환자 (4. 상호작용 항 참조)
5) 덱스트로메토르판을 투여 중인 환자 (4. 상호작용 항 참조)
6) 중등증 및 중증의 간장애 환자 (3. 일반적 주의 항 참조)

2. 이상반응

임상시험에서 총 1,361명의 환자가 단독요법 또는 레보도파에 보조요법으로서 라사길린을 투여받았습니다.

1) 단독요법: 임상시험 I
   위약-대조 시험에서 라사길린 1mg/일을 투여한 환자군에서 더 높은 비율로 나타난 이상반응을 아래 표에 정리하였습니다 (라사길린군 149명, 위약군 151명).
   괄호 안에는 라사길린 vs. 위약의 이상반응 발생률 (총 환자 수에 대한 %)을 각각 기재하였습니다. 이상반응은 발생 빈도에 따라 다음 기준에 따라 분류되었습니다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 〈1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000).

감염 (infections and infestations)
흔하게: 독감* (4.7% vs. 0.7%)

양성 · 악성 신생물 및 기타 (낭종 및 용종)
흔하게: 피부암(skin carcinoma) (1.3% vs. 0.7%)

혈액 및 림프계 이상
흔하게: 백혈구 감소증 (1.3% vs. 0%)

면역계 이상
흔하게: 알레르기 (1.3% vs. 0.7%)

대사 및 영양 이상
흔하지 않게: 식욕감소 (0.7% vs. 0%)

정신계 이상
흔하게: 우울* (5.4% vs. 2%), 환각 (1.3% vs. 0.7%)

신경계 이상
매우 흔하게: 두통* (14.1% vs. 11.9%)
흔하지 않게: 뇌혈관사고(Cerebrovascular accident) (0.7% vs. 0%)

눈 이상
흔하게: 결막염* (2.7% vs. 0.7%)

귀 및 미로계 이상
흔하게: 어지러움 (2.7% vs. 1.3%)

심장 이상
흔하게: 협심증 (1.3% vs. 0%)
흔하지 않게: 심근경색증 (0.7% vs. 0%)

호흡기계, 흉부 및 종격동 이상
흔하게: 비염* (3.4% vs. 0.7%)

위장관 이상
흔하게: 고창(flatulence) (1.3% vs. 0%)

피부, 피하조직 이상
흔하게: 피부염* (2.0% vs. 0%)
흔하지 않게: 수포성발진(vesiculobullous rash) (0.7% vs. 0%)

근골격계, 결합조직 이상
흔하게: 근골격통* (6.7% vs. 2.6%), 경부통* (2.7% vs. 0%), 관절염(1.3% vs. 0.7%)

신장, 요로계 이상
흔하게: 요절박 (1.3% vs. 0.7%)

전신 및 투여부위 이상
흔하게: 발열 (2.7% vs. 1.3%), 권태* (2% vs. 0%)

*위약과 비교해 2% 이상 차이나는 이상반응

2) 보조요법
(1) 임상시험 II
   라사길린을 투여한 환자군 162명 중 약 8%가, 위약 투여군 164명 중 약 4%가 이상반응으로 인해 시험을 중단하였습니다. 1명보다 많은 환자가 시험을 중단하게 된 이상반응은 구역과 어지러움이었습니다.
   가장 빈번하게 나타난 (라사길린 군에서 위약군보다 발생 빈도가 3% 이상 높았던) 이상반응은 말초부종, 넘어짐, 관절통, 기침, 불면증 등이었습니다. 레보도파를 사용하지 않는 라사길린 보조요법 시험군에서 2% 이상이며 위약군 보다 높은 빈도로 발생했던 이상반응을 아래 표에 나타내었습니다.

	라사길린 1mg (162명 중 %)	위약 (164명 중 %)
어지러움	7	6
말초부종	7	4
두통	6	4
구역	6	4
넘어짐	6	1
관절통	5	2
요통	4	3
기침	4	1
불면증	4	1
상기도감염	4	2
기립성저혈압	3	1

(2) 임상시험 III
   위약-대조 시험에서 라사길린 1mg/일 또는 라사길린 0.5mg/일을 투여한 환자군에서 2%이상이며 위약군보다 높은 빈도로 발생한 이상반응을 아래 표에 정리하였습니다 (라사길린 1mg/일군 149명, 라사길린 0.5mg/일군 164명, 위약군 159명). 괄호 안에는 라사길린 1mg/일군, 라사길린 0.5mg/일군 및 위약군의 이상반응 발생률 (총 환자 수에 대한 %)을 각각 기재하였습니다.
   이상반응은 발생 빈도에 따라 다음 기준에 따라 분류되었습니다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 〈1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000).

위장관 이상
매우 흔하게: 구역* (12%, 10%, 8%)
흔하게: 변비* (9%, 4%, 5%), 구토* (7%, 4%, 1%), 입마름* (6%, 2%, 3%), 설사* (5%, 7%, 4%), 복통* (5%, 2%,1%), 소화불량 (5%, 4%, 4%)

전신 및 투여부위 이상
흔하게: 탈장 (2%, 1%, 1%)

감염 (infections and infestations)
흔하게: 감염 (3%, 2%, 2%), 잇몸염 (2%, 1%, 1%)

손상, 중독 및 합병증
매우 흔하게: 사고성손상* (12%, 8%, 5%), 넘어짐(fall)* (11%, 12%, 8%)

신체검사 (investigations)
흔하게: 체중감소* (9%, 2%, 3%)

근골격계, 결합조직 이상
흔하게: 관절통* (8%, 6%, 4%), 경부통* (3%, 1%, 1%), 건초염* (3%, 1%, 0%)

신경계 이상
매우 흔하게: 운동이상증* (18%, 18%, 10%), 두통 (11%, 8%, 10%)
흔하게: 졸림* (6%, 4%, 4%), 감각이상* (5%, 2%, 3%),
운동실조* (3%, 6%, 1%), 근육긴장이상* (3%, 2%, 1%), 근무력증 (2%, 2%, 1%)

정신계 이상
흔하게: 식욕부진* (5%, 2%, 1%), 환각* (4%, 5%, 3%), 비정상적인 꿈* (4%, 1%, 1%)

호흡기계, 흉부 및 종격동 이상
흔하게: 호흡장애* (3%, 5%, 2%)

피부, 피하조직 이상
흔하게: 발진* (6%, 3%, 3%), 땀과다증* (3%, 2%, 1%)

혈관계 이상
흔하게: 기립성저혈압* (9%, 6% 3%), 출혈반* (5%, 2%, 3%), 출혈 (2%, 1%, 1%)

* 라사길린 0.5mg/일군 또는 1mg/일군에서 위약과 비교해 2% 이상 차이나는 이상반응

(3) 임상시험 III 및 IV
   추가적으로 2건의 위약-대조 임상시험을 통합하고 라사길린 1mg/일군(380명)과 위약군(388명)을 비교한 결과, 다음 이상사례들이 추가로 보고되었습니다: 흑색종 (0.5% vs 0.3%), 식욕감소 (2.4% vs 0.8%), 착란 (0.8% vs 0.5%), 수근관 증후군 (Carpal tunnel syndrome) (1.3% vs 0%), 균형장애 (1.6% vs 0.3%), 뇌혈관사고 (0.5% vs 0.3%), 협심증 (0.5% vs 0%). 괄호 안에는 라사길린 1mg 및 위약 군의 이상반응 발생률 (총 환자 수에 대한 %)을 각각 기재하였습니다.

3) 시판 후 이상반응
(1) 환각 및 착란은 파킨슨병과 관련이 있는 증상입니다. 시판 후 경험에서 이 약을 복용한 파킨슨병 환자에서도 이러한 증상이 나타났습니다.
(2) 시판 후 조사 기간 동안, 이 약을 복용한 환자에서 혈압상승 사례가 보고되었습니다 (티라민이 풍부하게 함유된 음식을 알 수 없는 양 섭취한 것과 관련된 고혈압 위기 발생의 드문 경우 포함).
(3) 도파민 효능제 및 다른 도파민성 치료제를 복용하는 환자에서 병적 도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식, 강박적 섭식이 나타날 수 있습니다. 이 약의 시판 후 보고에서 강박 행동, 강박적 사고, 충동적 행동을 포함한 충동조절장애와 유사한 양상이 보고되었습니다 (3. 일반적 주의 참고).
(4) 이 약을 레보도파와 함께 사용한 몇몇 사례에서 저혈압 사례가 보고되었습니다 (3. 일반적 주의 참고).
(5) 도파민 효능제 및 다른 도파민성 치료제를 복용하는 환자에서 낮 시간 동안의 과도한 졸음(과다수면, 졸음, 기면, 진정, 수면발작 및 갑작스런 수면)이 나타날 수 있습니다.
   이 약을 도파민성 치료제와 함께 사용했을 때 일상적인 활동 도중 수면에 빠지는 사례들이 보고되었습니다. 이 중 다수의 환자들에서는 이 약과 도파민성 치료제를 함께 복용하면서 졸음을 경험했음이 보고되었으나, 일부 환자들은 과도한 졸림과 같은 경고성 사전증상이 없었으며 해당 사례를 겪기 직전까지도 본인들은 주의력을 잃지 않고 있다고 인지하고 있었습니다. 이러한 사례들 중 일부는 치료 시작으로부터 1년 이상이 경과한 후에 발생하였습니다 (3. 일반적 주의 참고).
(6) 페티딘과 병용시, 급성신부전을 동반한 악성고열증이 국내 시판 후 조사에서 보고되었습니다.

3. 일반적 주의

1) 이 약의 MAO-B 억제에 대한 선택성은 용량이 권장 용량을 초과해서 증가할 때, 용량 의존적으로 감소합니다.
2) 흑색종: 임상 개발 프로그램 동안 흑색종 사례가 발생하여 이 약의 투여와 연관성이 있는지 여부를 검토하였습니다. 역학조사 결과, 파킨슨병 자체가 흑색종을 비롯한 피부암 발생 위험의 증가와 관련 있는 것으로 추정되었습니다. 흑색종에 대한 정기적인 모니터링이 권장되며, 의심스러운 피부 병변 발생시, 반드시 전문의에게 상담해야 합니다.
3) 운동이상증: 이 약은 레보도파의 병용요법으로 투여하는 경우, 운동이상증을 유발하거나 도파민성 부작용을 증가시키고, 기존의 운동이상증을 악화시킬 수 있습니다. 이러한 부작용은 레보도파 용량을 감소하면 개선될 수 있습니다.
4) 저혈압: 이 약을 레보도파와 함께 사용한 몇몇 환자에서 저혈압 사례가 보고되었으며, 파킨슨병 환자는 기저 보행장애가 있으므로 특히 저혈압의 이상반응이 발생하는 경우 특히 위험할 수 있습니다.
5) 충동조절장애: 도파민 효능제 및 도파민성 치료를 받은 환자에서 충동조절장애가 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여받는 환자는 충동조절장애의 발달과 관련하여 정기적으로 모니터링을 받아야 합니다. 환자 및 보호자는 이 약을 복용하였을 때 강박행위, 강박사고, 병적 도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 충동적 행동, 강박적 소비 또는 구매를 포함한 충동조절장애의 행동 증상이 나타날 수 있음을 인지하여야 합니다.
6) 간장애 환자: 경증 간장애 환자에서 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 80%, 38% 증가하고, 중등증 간장애 환자에서 AUC 및 Cmax는 각각 568%, 83% 증가하였습니다. 따라서, 경증 간장애 환자에게 이 약의 투여를 시작할 때는 주의해야 하며, 중등증 및 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다. 경증에서 중등도로 간장애가 진행되는 경우 이 약의 투여를 중지해야 합니다.
7) 신장애 환자: 경증(CLcr 50-80mL/분) 및 중등증(CLcr 30-49mL/분) 신장애 환자에서 이 약의 약동학적 특성은 건강한 피험자와 유사하였습니다. 이들 환자에서 용량조절은 요구되지 않습니다. 이 약은 중증 신장애 환자에서 평가되지 않았습니다.
8) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있습니다. 환자는 이 약이 운전 및 기계 조작에 부정적인 영향을 끼치지 않는다는 것이 확인될 때까지, 자동차를 포함한 위험한 기계를 다룰 때 주의해야 합니다. 이 약을 복용하면서 졸음이나 갑작스런 수면을 경험했거나, 복용 전에 그러한 경험이 있는 환자는 운전, 기계 조작, 또는 높은 지점에서의 활동 등 주의력이 저하될 경우 본인이나 타인에게 부상 또는 사망을 초래할 위험이 있는 활동을 피해야 합니다. 이 약을 진정제, 음주, 다른 중추신경억제제(벤조디아제핀, 항정신병, 항우울제 계열 약물 등), 또는 이 약의 혈중농도를 상승시키는 약물 (시프로플록사신 등)과 함께 복용하는 경우 추가적인 작용이 나타날 수 있으므로 주의해야 합니다.
9) 낮 시간 동안의 과도한 졸음 및 갑작스런 수면: 이 약은 낮 시간 동안의 졸림과 졸음을 유발할 수 있으며 때때로, 특히 다른 도파민성 치료제와 함께 복용하였을 경우 일상적인 활동 도중 수면에 빠질 수 있습니다. 환자는 이러한 사항과 함께, 이 약을 복용하는 동안 운전이나 기계 조작을 하는 경우 주의하도록 설명받아야 합니다. 또한 졸음이나 갑작스런 수면을 경험했던 환자는 운전이나 기계 조작을 피해야 합니다.

4. 상호작용

1) 고혈압 위기를 유발할 수 있는 비선택적 MAO 억제의 위험 증가 때문에 다른 MAO 억제제 (처방없이 복용 가능한 천연 의약품(예, St. John's Wort) 포함)와 병용 투여해서는 안 됩니다.
2) 페티딘과 MAO 억제제(다른 선택적 MAO-B 억제제 포함)를 병용 투여한 경우 중대한 이상반응(때때로 치명적인 경우 포함)이 보고되었습니다.
3) 트라마돌을 MAO 억제제와 병용 투여시 중추 흥분이 나타나면서 설사, 빈맥, 발한, 진전, 착란, 심지어 혼수상태 등의 세로토닌 증후군을 야기할 수 있습니다.
4) 덱스트로메토르판을 MAO 억제제와 병용 투여시 고도의 흥분, 정신착란 등이 나타났다는 보고가 있습니다.
5) 임상시험에서 이 약과 교감신경흥분제를 병용 투여하는 것은 허용되지 않았습니다. 교감신경흥분제와 비선택적 MAO 억제제를 병용투여한 후, 중증의 고혈압 반응이 나타났습니다. 권장용량의 선택적 MAO-B 억제제와 교감신경흥분제(에페드린)를 병용투여한 환자에서 고혈압 위기가 1건 보고되었습니다. 이 약과 교감신경흥분제(테트라하이드로졸린)가 함유된 점안액을 병용 투여한 환자에서 혈압 상승이 보고되었습니다. 이 약과 비강, 경구 및 안과용 충혈제거제나 감기약과 같은 교감신경흥분제의 병용 투여는 권장되지 않습니다.
6) MAO 억제제를 SSRIs(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), SNRIs(세로토닌 · 노르아드레날린 재흡수 억제제), 삼환계 또는 사환계 항우울제와 병용하는 경우 중대한 이상반응이 발생하는 것으로 알려져 있습니다. 시판 후 조사에서, 이 약과 항우울제를 병용한 환자에서 초조, 착란, 경직, 발열 및 간대성근경련을 나타내는 세로토닌 증후군이 발생하였습니다. 이 약의 임상 시험에서 플루옥세틴이나 플루복사민을 병용 투여하는 것은 허용되지 않았으나, 다음과 같은 항우울제를 병용 투여하는 것은 허용되었습니다: 아미트립틸린 ≤ 50 mg/일, 트라조돈 ≤ 100 mg/일, 시탈로프람 ≤ 20 mg/일, 설트랄린 ≤ 100 mg/일, 파록세틴 ≤ 30 mg/일. 임상시험 중 115명의 환자가 이 약과 삼환계 약물을, 141명의 환자가 SSRIs/ SNRIs계 약물을 병용 투여하였으며, 이 중 세로토닌 증후군이 발생한 사례는 없었습니다. 그러나 이들 약물을 병용투여시 이상반응의 이상반응의 가능성을 배제할 수 없으므로, 이 약과 항우울제의 병용투여는 피해야 하며, 이 약의 투여를 중지하고 최소 14일이 경과한 후에 항우울제의 투여를 시작합니다. 플루옥세틴 등 반감기가 긴 항우울제는 투여를 중지한 후 최소 5주가 경과한 후에 이 약의 투여를 시작해야 합니다.
7) 보조요법으로 레보도파를 만성적으로 투여해온 파킨슨병 환자에서, 레보도파 투여는 라사길린 클리어런스에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않는 것으로 나타났습니다.
8) In vitro 대사 시험에서 cytochrome P450 1A2 (CYP1A2)가 이 약의 대사에 관여하는 주 효소임을 확인하였습니다. 이 약과 시프로플록사신(CYP1A2의 저해제)을 병용 투여 시 이 약의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)이 83% 증가하였습니다. 이 약과 테오필린(CYP1A2의 기질)의 병용투여는 서로의 약동학에 영향을 주지 않았습니다. 따라서 강력한 CYP1A2 저해제는 이 약의 혈중 농도를 변경할 수 있으므로 주의해서 투여해야 합니다.
9) 흡연 환자는 대사 효소 CYP1A2 유도로 인해 이 약의 혈중 농도가 감소할 위험이 있습니다.
10) In vitro 시험에서 라사길린 1 μg/mL (1 mg 라사길린 반복 투여 후 파킨슨병 환자에서 평균 최고혈중농도(Cmax)는 약 5.9-8.5 ng/mL였고, 1 μg/mL은 이 값의 160배에 해당합니다.)은 cytochrome P450의 동종효소들 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A)을 저해하지 않았습니다. 이 결과는 라사길린의 치료농도(therapeutic concentration)에서 라사길린이 이러한 효소의 기질을 임상적으로 유의하게 저해할 가능성이 없음을 나타냅니다.
11) 라사길린과 엔타카폰의 병용투여 시 라사길린의 경구 클리어런스가 28% 증가하였습니다.
12) 티라민/라사길린 상호작용: 식사후 혈압을 집에서 모니터링한 결과 (티라민 제한 없이 6개월간 레보도파에 대한 보조요법으로 라사길린 0.5 또는 1 mg/일 또는 위약을 투여한 464명의 환자)를 포함한 5개의 티라민 챌린지 시험 결과(자원자 및 파킨슨병 환자 대상)와 티라민 제한 없이 진행한 임상시험에서 티라민/라사길린 상호작용에 대한 보고가 없었습니다. 따라서 이 약을 권장용량으로 투여하는 동안, 티라민 식이제한은 일반적으로 요구되지 않습니다. 그러나 매우 과량(예. >150 mg)의 티라민을 함유한 음식들은 티라민에 대한 감수성을 증가시켜 권장용량에서도 고혈압반응을 일으킬 수 있습니다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
이 약을 임부에게 사용한 임상자료는 없습니다. 동물시험에서는 수태능, 배태자발생, 출산 또는 출생 후 발생에 대해 직접 또는 간접적으로 해로운 영향을 미치지 않았습니다. 이 약을 임부에게 투여할 때는 주의해야 합니다.

2) 수유부
이 약은 프로락틴 분비를 저해하여 수유를 방해할 수 있다는 시험결과가 있습니다. 이 약이 사람에서 모유로 이행되는지는 알려지지 않았습니다. 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의해야 합니다.

6. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에 대한 용량조절은 요구되지 않습니다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상
이 약을 3 mg ~ 100 mg 과량 투여한 후 보고된 증상은 경조증, 고혈압 위기 및 세로토닌 증후군이었습니다. 과량투여에 의한 증상은 MAO-A 및 MAO-B 모두를 유의하게 억제하는 것과 관련이 있습니다.
단회 투여 시험에서 건강한 지원자는 20 mg/일로 이 약을 투여했고, 10일 반복 투여 시험에서는 10 mg/일로 투여하였습니다. 이상반응은 경미하거나 중등도 이었고 이 약 투여와는 관련이 없었습니다. 만성적으로 레보도파 치료 중인 환자에게 라사길린 10 mg/일을 투여한 용량증가시험(dose escalation study)에서 심혈관계 부작용(고혈압 및 체위성 저혈압 포함)이 보고되었고, 투여 중단 시 해결되었습니다. 이 증상들은 비선택적 MAO 억제제에서 관찰된 것과 유사할 수 있습니다.

2) 처치
이 약의 특별한 해독제는 없습니다. 과량 투여한 경우, 환자를 관찰하고 적절한 대증적 보조요법(symptomatic and supportive therapy)을 시행해야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 1~25℃에 보관합니다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 약물치료학적 분류
파킨슨병 치료제, 모노아민 산화효소 B (MAO-B) 억제제, ATC 코드: N04BD02
(2) 작용기전
이 약은 강력하고 비가역적인 선택적 MAO-B 억제제로서 뇌의 선조체 (striatum)에서 세포외 도파민 농도를 증가시키며, 이에 따른 도파민 활성의 상승은 이 약의 효능을 매개하는 것으로 보입니다. 주요 활성 대사물질인 1-aminoindan의 경우 MAO-B 억제제로서의 작용은 없습니다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약은 신속히 흡수되며 약 0.5시간에 최고혈중농도 (Cmax)에 도달합니다. 이 약의 단회투여 시 절대 생체이용률은 약 36%입니다. 음식 섭취는 고지방식이의 경우 이 약의 Cmax 및 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC)을 각각 60% 및 20%씩 감소시키지만 최고혈중농도 도달시간 (Tmax)에는 영향을 미치지 않습니다. AUC는 크게 영향받지 않으므로, 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있습니다.
(2) 분포
이 약의 단회 정맥투여 시 평균 분포용적 (Vd)은 약 243 L입니다. 이 약의 14C 치환체를 단회 경구투여시 혈장단백 결합율은 약 60-70%입니다.
(3) 대사
이 약은 간에서 거의 완전한 생체 내 변환을 거친 후 배설됩니다. 이 약의 두 주요 대사경로는 Ndealkylation 및 hydroxylation으로 1-Aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan, 및 3-hydroxy-1-aminoindan으로 변환되며, 생체 외 시험에서 CYP450에 의존적인 것으로 나타났습니다 (주요 동종효소는 CYP1A2). 이 약 및 대사체들의 접합을 통한 glucuronides의 생성은 주요 배설 경로인 것으로 확인되었습니다. 이 약은 생체 외 세포시험과 시험관 내 시험에서 주요 CYP450 효소들에 대한 억제제나 유도제로서 작용하지 않는 것으로 나타났습니다.
(4) 배설
이 약의 14C 치환체를 단회 경구투여시 주로 뇨 (62.6%), 2차적으로 대변 (21.8%)을 통해 배설되었고, 38일 동안의 총 회수율은 84.4%였습니다. 미변화체로서 뇨중 배설되는 양은 1% 미만이었습니다.
(5) 선형성
이 약은 0.5-2mg의 투여량 범위에서 선형적인 약동학적 특성을 나타내며, 소실 반감기는 0.6-2시간입니다.
(6) 간장애
경증 간장애 환자에서 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 80%, 38% 증가하고, 중등증 간장애 환자에서 AUC 및 Cmax는 각각 568%, 83% 증가하였습니다.
(7) 신장애
경증(CLcr 50-80mL/분) 및 중등증(CLcr 30-49mL/분) 신장애 환자에서 이 약의 약동학적 특성은 건강한 피험자와 유사하였습니다.
(8) 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서 이 약의 약동학적 특성에는 연령에 따른 영향이 거의 없었습니다.

3) 임상시험 정보
이 약의 효능은 4건의 임상시험을 통해 입증되었습니다: 단독요법으로서 임상시험 Ⅰ, 도파민 효능제의 보조요법으로서 임상시험 Ⅱ, 레보도파의 보조요법으로서 임상시험 Ⅲ 및 Ⅳ.
(1) 단독요법:
임상시험 Ⅰ은 시험 개시 시점에 도파민성 약물을 복용하지 않았던 초기 파킨슨병 환자를 대상으로 한 이중 맹검, 무작위 배정, 고정용량 평행군, 26주 시험이었습니다. 다수의 환자는 라사길린 투여 이전에 파킨슨병 약제를 복용한 경험이 없었습니다.
임상시험 I에서 총 404명의 환자가 위약 (138명), 라사길린 1 mg/일 (134명), 라사길린 2 mg/일(132명) 군에 무작위 배정되었습니다. 환자들은 레보도파, 도파민 효능제 (dopamine agonists), 셀레길린, 아만타딘을 복용할 수 없으나, 필요한 경우 안정적인 용량의 항콜린성 약물을 복용할 수 있도록 하였습니다. 파킨슨병의 유병기간은 평균 1년이었습니다 (0-11년 범위).
1차 유효성 평가변수는 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [정신상태 (Part Ⅰ) + 일상생활활동 (Part Ⅱ) + 운동기능 (Part Ⅲ)] 총 점수의 베이스라인 대비 변화였습니다. UPDRS는 환자의 정신상태, 운동기능 및 일상생활활동 수행 능력에 관한 다항목 평가 척도입니다. 점수의 감소는 상태 개선을 의미하며, 베이스라인 대비 유익한 변화는 음수로 표시됩니다.
6개월 동안 라사길린 1 mg/일 또는 2 mg/일 (1일 1회) 용량을 투여받고 다른 도파민성 치료를 받지 않은 환자들은 1차 유효성 평가변수에서 위약군보다 우월한 결과를 보였으며, 라사길린 1 mg 및 2 mg 용량의 유효성은 서로 유사하였습니다. 임상시험 Ⅰ의 결과를 아래 표에 나타내었습니다. 라사길린 1 mg/일과 위약 간의 유효성에 있어 연령이나 성별에 따른 차이는 나타나지 않았습니다.

임상시험 Ⅰ의 UPDRS 총 점수 변화

	베이스라인 점수	베이스라인 대비 종료 시점의 점수 변화	위약 대비 p-value
위약	24.5	3.9	-
라사길린 1 mg	24.7	0.1	0.0001
라사길린 2 mg	25.9	0.7	0.0001

(2) 도파민 효능제의 보조요법:
임상시험 Ⅱ는 레보도파 없이 라사길린 1 mg의 도파민 효능제와의 보조요법을 연구한 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 평행군, 18주 시험으로, 30일 이상 안정적인 용량의 도파민 효능제를(로피니롤 평균 8 mg/일 또는 프라미펙솔 평균 1.5 mg/일) 복용하고 있으나 파킨슨병 증상이 충분히 조절되지 않는 환자들을 대상으로 하였습니다.
임상시험 Ⅱ에서 총 321명의 환자들이 위약 (162명) 또는 라사길린 1 mg/일 (159명) 군에 무작위 배정되어 베이스라인 이후 평가를 받았다. 파킨슨병의 유병기간은 평균 약 2년이었습니다(0.1-14.5년 범위). 1차 유효성 평가변수는 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [정신상태 (Part Ⅰ) + 일상생활활동 (Part Ⅱ) + 운동기능 (Part Ⅲ)] 총 점수의 베이스라인 대비 변화였습니다.
임상시험 Ⅱ에서 라사길린 1 mg은 1차 유효성 평가변수에서 위약군보다 우월한 결과를 보였습니다 (아래 표 참조).

임상시험 Ⅱ의 UPDRS 총 점수 변화

	베이스라인 점수	베이스라인 대비 종료 시점의 점수 변화*	위약 대비 p-value
위약	29.8	-1.2	-
라사길린 1 mg	32.1	-3.6	0.012

*베이스라인 대비 변화가 음수일 때 UPDRS 점수의 개선을 의미합니다.

(3) 레보도파의 보조요법:
임상시험 Ⅲ 및 임상시험 Ⅳ는 레보도파를 장기간 복용하고 있었으며 운동 동요 증상을 (복용간격 말기에 약효가 소진되는 "wearing off", 갑작스럽거나 무작위로 약효가 소진되는 "off" 등을 포함하되 이에 국한되지 않음) 경험하고 있는 진행된 (advanced) 파킨슨병 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다국가 시험이었습니다. 임상시험 Ⅲ은 북미 (미국, 캐나다) 지역에서 수행되었고 라사길린 0.5 mg/일 및 1 mg/일 용량을 위약과 비교하였습니다. 임상시험 Ⅳ는 유럽, 아르헨티나, 이스라엘에서 수행되었고, 라사길린 1 mg/일 용량을 위약과 비교하였습니다.
환자들의 파킨슨병의 유병기간은 평균 9년이었고 (5개월-33년 범위), 레보도파를 평균 8년 (5개월-32년 범위) 동안 복용하고 있었으며, 운동 동요 증상이 약 3-4년 (1개월-23년 범위) 동안 지속되고 있었습니다. 환자들은 시험에 참여하는 동안 베이스라인 직전과 특정 간격의 시점에 자택에서 파킨슨병 일기를 작성하여 24시간 동안 30분 간격으로 다음 4가지 중에서 해당하는 상태를 기록하였습니다: 운동이상증이 없거나 문제가 되는 (troublesome) 운동이상증이 없는 "ON" (비교적 양호한 운동기능) 상태, 문제가 되는 운동이상증을 동반한 "ON" 상태, "OFF" (비교적 저하된 운동기능) 상태, 수면 상태. 문제가 되는 운동이상증은 환자의 일상생활을 방해하는 운동이상증을 의미합니다. 모든 환자들은 레보도파/탈탄산효소 억제제 복용에도 불구하고 진행된 파킨슨병에서 통상적으로 나타나는 운동 동요 등의 증상이 충분하게 조절되지 않는 상태였습니다. 탈탄산효소 억제제와 함께 복용한 레보도파의 평균 용량은 약 700-800 mg이었습니다 (150-3000 mg/일 범위). 환자들은 시험 시작 시점에서 안정적인 용량의 추가적인 파킨슨병 치료제의 복용을 계속하였습니다. 두 임상시험에서 약 65%의 환자들은 도파민 효능제를 함께 복용하였습니다. 임상시험 Ⅲ에서 약 35%의 환자들은 엔타카폰과 레보도파/탈탄산효소 억제제를 함께 복용하였습니다. 엔타카폰을 복용하는 환자들의 다수는 도파민 효능제를 함께 복용하였습니다.
임상시험 Ⅲ과 임상시험 Ⅳ의 1차 유효성 평가변수는 "OFF" 상태 평균 시간의 베이스라인 대비 변화였습니다. 임상시험 Ⅲ에서 환자들은 위약 (159명), 라사길린 0.5 mg/일 (164명), 라사길린 1 mg/일 (149명) 군에 무작위 배정되어 26주 동안 시험에 참여하였고, 자택 일기로부터 확인한 베이스라인의 "OFF" 상태 시간은 하루 평균 6시간이었습니다. 임상시험 Ⅳ에서 환자들은 위약(229명), 라사길린 1 mg/일 (231명), 또는 COMT (catechol-O-methyl transferase) 억제제(활성대조약) 및 투약일정에 따른 용량의 레보도파/탈탄산효소 억제제의 병용 (227명) 군에 무작위 배정되어 18주 동안 시험에 참여하였고, 자택 일기로부터 확인한 베이스라인의 "OFF"상태 시간은 하루 평균 5.6시간이었습니다.
임상시험 Ⅲ과 임상시험 Ⅳ에서 라사길린 1 mg/일 용량을 운동 동요 증상을 경험하는 환자들에게 레보도파와 함께 투여 시 "OFF" 상태 시간을 위약 대비 감소시켰습니다. 라사길린 0.5 mg/일 용량에서도 유의한 "OFF" 상태 시간의 감소 효과가 나타났으나 1 mg/일 용량보다는 낮았습니다. 임상시험 Ⅳ에서 활성대조군 역시 "OFF" 상태 시간을 위약 대비 감소시켰습니다 (아래 표 참조).

임상시험 Ⅲ의 하루 평균 "OFF" 상태 시간 변화

	베이스라인 (시간)	베이스라인 대비 치료 기간의 변화 (시간)	위약 대비 p-value
위약	6.0	-0.9	-
라사길린 0.5 mg	6.0	-1.4	0.0199
라사길린 1 mg	6.3	-1.9	< 0.0001

임상시험 Ⅳ의 하루 평균 "OFF" 상태 시간 변화

	베이스라인 (시간)	베이스라인 대비 치료 기간의 변화 (시간)	위약 대비 p-value
위약	5.5	-0.40	-
라사길린 1 mg	5.6	-1.2	0.0001

임상시험 Ⅲ과 임상시험 Ⅳ에서 최초 6주 동안은 운동이상증이나 환각 등의 도파민성 부작용이 발생할 경우 레보도파의 감량을 허용하였습니다. 임상시험 Ⅲ에서는 위약, 라사길린 0.5 mg/일, 라사길린 1 mg/일 군에서 각각 8%, 16%, 17%의 환자들이 레보도파의 용량을 각각 7%, 9%, 13% 감량하였습니다. 임상시험 Ⅳ에서는 위약과 라사길린 1 mg/일 군에서 각각 6%, 9%의 환자들이 레보도파의 용량을 각각 13%, 11% 감량하였습니다. 라사길린 1 mg/일과 위약 간의 유효성에 있어 연령이나 성별에 따른 차이는 나타나지 않았습니다.

4) 독성시험 정보
안전성약리시험, 반복투여 독성시험, 유전독성시험, 발암성시험, 생식발생 독성시험 등의 비임상시험에서 이 약이 특별히 인체에 해로울 만한 결과는 없었습니다.
박테리아 또는 간세포를 사용한 생체 외 시험에서 이 약이 유전독성을 나타낼 만한 결과는 없었습니다. 대사활성계 존재 시 높은 세포독성과 함께 염색체이상의 증가를 보였으나, 이 약의 치료적 사용으로는 도달하기 어려운 농도였습니다.
이 약은 사람에게 1 mg/일 투여 시 예상되는 혈중노출의 84-339배를 랫트에 전신 노출시켰을 때 발암성을 나타내지 않았으며, 144-213배를 마우스에 전신 노출시켰을 때 복합적인 기관지/폐포의 선종과 암종의 발생 증가가 관찰되었습니다.

저장방법 : 기밀용기, 1~25℃ 보관

사용기한 : 제조일로부터 36개월 (제품 포장에 있는 사용기한 (Exp) 참조)
제품 외부 포장에 사용기한(EXP)은 0000(년)/00(월)/00(일)의 형식으로 표시됩니다.
(내부 블리스터에는 사용기한(EXP)이 00(월)/0000(년)의 형식으로 표시되며, 제품 외부 포장에 표시된 사용기한(EXP)의 전월로 표시됩니다.)

포장단위 : 30정

※ 사용기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

제품문의처 : 한국룬드벡㈜ 고객상담전화 (02)431-6600

수입판매자 : 한국룬드벡(주)
서울시 송파구 올림픽로35길 137
한국광고문화회관 19층

코프로모션 : (주)한독테바
서울시 강남구 테헤란로 132

제 조 자 : Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
18, Eli Hurvitz Street, Industrial Zone,
Kfar-Saba 4410202, Israel

설명서 최종개정일자: 2018. 10. 04

※ 이 첨부문서 최종개정일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.lundbeck.com/kr)를 통해 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다 (1644-6223).
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 첨부문서를 읽고 보관하도록 합니다.